



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90940 (13) C2
(51) МПК
C07D 231/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК 5-АЛКОКСИ-4-ГІДРОКСИМЕТИЛПІРАЗОЛУ ТА СПОЛУКИ 5-АЛКОКСИ-4-ГІДРОКСИМЕТИЛПІРАЗОЛУ

1

2

(21) а200811069

(22) 08.02.2007

(24) 10.06.2010

(86) РСТ/JP2007/052184, 08.02.2007

(31) 2006-037245

(32) 14.02.2006

(33) JP

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) УТІДА ЮКІО, JP, АЦУМІ НАОІА, JP

(73) ІХАРА КЕМІКАЛ ІНДАСТРІ КО., ЛТД., JP

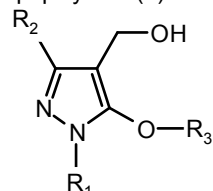
(56) WO 2004013106 A1, 12.02.2004

WO 2005085205 A1, 15.09.2005

WO 2005095352 A1, 13.10.2005

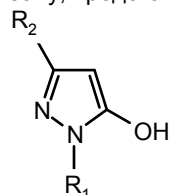
WO 2004099157 A1, 18.11.2004

(57) 1. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представленої загальною формулою (3)



(3)

де R₁ являє собою алкільну групу, арильну групу, яка може мати замісник, або гетероарильну групу, яка може мати замісник, R₂ являє собою електроноакцепторну групу, R₃ являє собою алкільну групу, яка може мати замісник, циклоалкільну групу, яка може мати замісник, циклоалкілалкільну групу, яка може мати замісник, алкенільну групу, яка може мати замісник, або алкінільну групу, яка може мати замісник, що включає реакцію сполуки піразолу, представленої загальною формулою (1)



(1)

де R₁ і R₂ визначені вище, зі сполукою, представленою загальною формулою (2)

L-R₃, (2)

де L являє собою відхідну групу, а R₃ визначений вище, у присутності основи і формальдегіду.

2. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1, у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом галогену, алкілсульфонілоксигрупу, галогеналкілсульфонілоксигрупу або бензолсульфонілоксигрупу, яка може мати замісник.

3. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1 або 2, у якому електроноакцепторна група, представлена R₂, являє собою галогеналкільну групу, ціаногрупу або алкоксикарбонільну групу.

4. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1 або 2, у якому електроноакцепторна група, представлена R₂, являє собою (від моно- до трифтор)метильну групу.

5. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1 або 2, у якому електроноакцепторна група, представлена R₂, являє собою трифторметильну групу.

6. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1 або 2, у якому електроноакцепторна група, представлена R₂, являє собою ціаногрупу.

7. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1 або 2, у якому електроноакцепторна група, представлена R₂, являє собою (C₁-C₆алкокси)карбонільну групу.

8. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1 або 2, у якому електроноакцепторна група, представлена R₂, являє собою етоксикарбонільну групу.

9. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за будь-яким з пп. 1-8, у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом галогену.

10. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за будь-яким з пп. 1-9, у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом галогену, а R₃ являє собою галогеналкільну групу.

11. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за будь-яким з пп. 1-8, у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом хлору, а R₃ являє собою дифторметильну групу.

12. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1, у якому R₁ являє

(13) C2

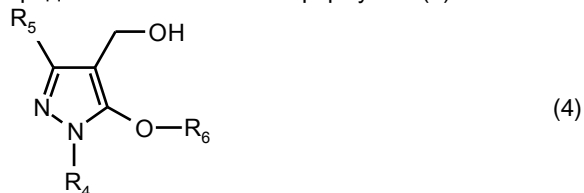
(11) 90940

(19) UA

собою метильну групу, електроноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою трифторметильну групу, а сполука, представлена загальною формулою (2), являє собою хлор(від моно- до тригалогензаміщений)метан.

13. Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 1, у якому R_1 являє собою метильну групу, електроноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою трифторметильну групу, а сполука, представлена загальною формулою (2), являє собою хлордифторметан.

14. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представлена загальною формулою (4)



де R_4 являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, арильну групу, яка може мати замісник, або гетероарильну групу, яка може мати замісник, R_5 являє собою C_1 - C_6 галогеналкільну групу, ціаногрупу або (C_1 - C_6 алкокси)карбонільну групу, а R_6 являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C_1 - C_6 алкокси)карбонільною групою, C_3 - C_8 циклоалкільну групу, що є незаміщеною або

заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C_1 - C_6 алкокси)карбонільною групою, C_2 - C_6 алкенільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C_1 - C_6 алкокси)карбонільною групою, або C_2 - C_6 алкінільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C_2 - C_6 алкокси)карбонільною групою.

15. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_5 являє собою (від моно- до трифтор)метильну групу.

16. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_5 являє собою трифторметильну групу.

17. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_5 являє собою ціаногрупу.

18. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_5 являє собою (C_1 - C_6 алкокси)карбонільну групу.

19. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_5 являє собою етоксикарбонільну групу.

20. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_4 являє собою метильну групу, R_5 являє собою трифторметильну групу, а R_6 являє собою (від моно- до тригалогензаміщену)метильну групу.

21. Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу за п. 14, де R_4 являє собою метильну групу, R_5 являє собою трифторметильну групу, а R_6 являє собою дифторметильну групу.

Даний винахід стосується способу одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, який застосовний як проміжний продукт для виробництва медичного і сільськогосподарського хімічного продукту, а також нової сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, яку одержують за допомогою зазначеного способу.

Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, одержувана за допомогою даного винаходу, застосовна як проміжний продукт для виробництва медичного і сільськогосподарського хімічного продукту.

Невідомі способи виробництва сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу зі сполуки 5-гідроксипіразолу в одну стадію.

Відомий спосіб відновлення 5-алкокси-4-формілпіразолу для одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу (дивися патентну літературу 1). У даному способі, однак, оскільки для того, щоб одержати сполуку 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу як вихідний матеріал застосовують сполуку 5-гідроксипіразолу, необхідні тристадійні реакції; тому при виробництві передбачуваного продукту виробничий процес і робота були складними, був потрібний тривалий час, а загальний вихід передбачуваного продукту не був задовільним.

Патентна література 1: WO 2004-099157

Існує потреба в розробці способу одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, позбавленого вищезгаданих недоліків попереднього

рівня техніки, із простими виробничим процесом і роботою і вигідного за часом і виходом.

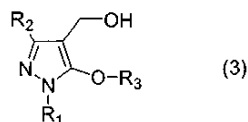
Беручи до уваги вищевказану ситуацію, даний винахідник провів посилене дослідження способу виробництва сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу. У результаті було виявлено, що сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представлена загальною формулою (3), показаною далі, утворюється шляхом реакції сполуки піразолу, представленої загальною формулою (1), показаною далі, зі сполукою, представленою загальною формулою (2), показаною далі, у присутності основи і формальдегіду. Дане відкриття привело до доробки даного винаходу.

Спосіб даного винаходу уможливорює одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представленої загальною формулою (3), за одну стадію. Даний спосіб простий у виробничому процесі і роботі, вигідний за часом і виходом передбачуваного продукту при виробництві в промисловому масштабі і надзвичайно корисний як промисловий спосіб виробництва сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу.

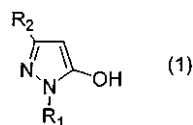
Даний винахід нижче описаний докладно.

Даний винахід вирішує вищевказану задачу шляхом надання винаходів з [1] по [21], показаних нижче.

[1] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представленої загальною формулою (3)



(де R_1 являє собою алкільну групу, арильну групу, яка може мати замісник, або гетероарильну групу, яка може мати замісник, R_2 являє собою електронноакцепторну групу, R_3 являє собою алкільну групу, яка може мати замісник, циклоалкільну групу, яка може мати замісник, циклоалкілалкільну групу, яка може мати замісник, алкенільну групу, яка може мати замісник, або алкінільну групу, яка може мати замісник), що включає реакцію сполуки піразолу, представленої загальною формулою (1)



(де R_1 і R_2 визначені вище), зі сполукою, представленою загальною формулою (2)



(де L являє собою відхідну групу, а R_3 визначений вище), у присутності основи і формальдегіду.

[2] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1], у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом галогену, алкілсульфонілоксигрупу, галогеналкілсульфонілоксигрупу або бензолсульфонілоксигрупу, яка може мати замісник.

[3] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1] або [2], у якому електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою галогеналкільну групу, ціаногрупу або алкоксикарбонільну групу.

[4] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1] або [2], у якому електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою (від моно- до трифтор)метильну групу.

[5] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1] або [2], у якому електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою трифторметильну групу.

[6] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1] або [2], у якому електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою (від моно- до трифтор)метильну групу.

[7] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1] або [2], у якому електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою (C₁-C₆ алкокси)карбонільну групу.

[8] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1] або [2], у якому електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою етоксикарбонільну групу.

[9] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до будь-якого пункту від [1] до [8], у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом галогену.

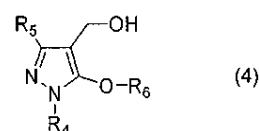
[10] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до будь-якого пункту від [1] до [9], у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом галогену, а R_3 являє собою галогеналкільну групу.

[11] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до будь-якого пункту від [1] до [8], у якому відхідна група, представлена L, являє собою атом хлору, а R_3 являє собою дифторметильну групу.

[12] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1], у якому R_1 являє собою метильну групу, електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою трифторметильну групу, а сполука, представлена загальною формулою (2), являє собою хлор(від моно- до тригалогензаміщений)метан.

[13] Спосіб одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [1], у якому R_1 являє собою метильну групу, електронноакцепторна група, представлена R_2 , являє собою трифторметильну групу, а сполука, представлена загальною формулою (2), являє собою хлордифторметан.

[14] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представлена загальною формулою (4)



(де R_4 являє собою C₁-C₆ алкільну групу, арильну групу, яка може мати замісник, або гетероарильну групу, яка може мати замісник, R_5 являє собою C₁-C₆ галогеналкільну групу, ціаногрупу або (C₁-C₆ алкокси)карбонільну групу, а R_6 являє собою C₁-C₆ алкільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C₁-C₆ алкокси)карбонільною групою, C₃-C₈ циклоалкільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C₁-C₆ алкокси)карбонільною групою, C₂-C₆ алкенільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C₁-C₆ алкокси)карбонільною групою, або C₂-C₆ алкінільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або (C₁-C₆ алкокси)карбонільною групою).

[15] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_5 являє собою (від моно- до трифтор)метильну групу.

[16] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_5 являє собою трифторметильну групу.

[17] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_5 являє собою ціаногрупу.

[18] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_5 являє собою (C₁-C₆ алкокси)карбонільну групу.

[19] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_5 являє собою етоксикарбонільну групу.

[20] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_4 являє собою метильну групу, R_5 являє собою трифторметильну групу, а R_6 являє собою (від монодо тригалогензаміщену)метильну групу.

[21] Сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу відповідно до [14], де R_4 являє собою метильну групу, R_5 являє собою трифторметильну групу, а R_6 являє собою дифторметильну групу.

Дані винаходи з [1] по [21] нижче описані докладно.

Даний винахід стосується способу одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представленої загальною формулою (3), що включає реакцію сполуки піразолу, представленої загальною формулою (1), зі сполукою, представленою загальною формулою (2), у присутності основи і формальдегіду, а також нового 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, що одержують за допомогою зазначеного способу.

У першу чергу, описана сполука піразолу, представлена загальною формулою (1), застосовувана в даному винаході як вихідний матеріал.

Сполуку піразолу, представлена загальною формулою (1), можна одержати за допомогою різних способів, описаних, наприклад, у "Chemistry of Heterocyclic Compounds (written by Hiroshi Yamanaka and others)", Chapter 5, 1988 (Kodansha Scientific); і "Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd edition (written by J.A. Joule and K. Mills)", Chapter 4.3.2.3, 2000 (Pergamon).

Відомий, наприклад, спосіб, що включає реакцію відповідної сполуки β -кетоефіру зі сполукою гідразину. Конкретно говорячи, у Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 27, p. 243 (1990) повідомлялося, що за допомогою нагрівання зі зворотним холодильником етил-4,4,4-трифторацетатату і метилгідразину у водному розчиннику протягом 2 годин можна синтезувати 1-метил-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол з виходом 49%.

Також описаний, у JP-A-1998-287654, спосіб, що включає реакцію сполуки діефіру щавелевооцтової кислоти зі сполукою гідразину для одержання сполуки 3-(алкоксикарбоніл)-5-гідроксипіразолу і спосіб перетворення алкоксикарбонільної групи сполуки 3-(алкоксикарбоніл)-5-гідроксипіразолу, отриманого за допомогою вищевказаного способу, у ціаногрупу.

Також описаний, у JP-B-1976-33556, спосіб, що включає реакцію сполуки α -ціанобурштинової кислоти зі сполукою солі дізонію для одержання сполуки 3-ціано-5-гідроксипіразолу.

Як приклад замісника R_1 загальної формули (1), що представляє сполуку піразолу, застосовуваного як вихідний матеріал у даному винаході, можуть служити:

алкільні групи, які складаються з 1-6 атомів вуглецю, з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (нижче атоми вуглецю, у випадку, наприклад, 1-6 атомів вуглецю, скорочено позначають як C_1-C_6), такі як метильна група, ети-

льна група, н-пропільна група, ізопропільна група, н-бутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, н-пентильна група, н-гексильна група і тому подібні;

моноциклічні або конденсовані арильні групи, такі як фенільна група, нафтильна група і тому подібні [арильні групи можуть мати, кожна щонайменше один замісник, вибраний з атомів галогенів (наприклад, бром, хлор, фтор і йод), C_1-C_6 алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метальної групи, етильної групи, н-пропільної групи, ізопропільної групи, н-бутильної групи, втор-бутильної групи, трет-бутильної групи, н-пентильної групи і н-гексильної групи), гідроксильної групи, C_1-C_6 алкоксигруп із нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метоксигрупи, етоксигрупи, н-пропоксигрупи і ізопропоксигрупи), C_1-C_6 гідроксіалкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, гідроксиметильної групи і 1-гідроксіетильної групи), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкокси) - (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкільних) груп (наприклад, метоксиметильної групи, 1-метоксіетильної групи і 1-етоксіетильної групи), C_1-C_6 галогеналкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, фторметильної групи, дифторметильної групи і трифторметильної групи), карбоксильної групи, солей металів карбоксильної групи, типовими представниками яких є солі лужних металів (наприклад, сіль натрію, сіль калію і сіль літію) або солі лужноземельних металів (наприклад, сіль кальцію, сіль барію і сіль магнію), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкокси)карбонільних груп (наприклад, метоксикарбонільної групи і етоксикарбонільної групи), нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді(C_1-C_6 алкіл)аміногруп із нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метиламіногрупи, диметиламіногрупи, етиламіногрупи і діетиламіногрупи), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкіл)карбоніламіногруп (наприклад, ацетиламіногрупи, пропіонаміногрупи і бутириламіногрупи), гідроксикарбоніл(C_1-C_6 алкільних) груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, гідроксикарбонілметильної групи і 1-гідроксикарбонілетильної групи), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкокси)карбоніл-(C_1-C_6 алкільних) груп (наприклад, метоксикарбонілметильної групи, 1-метоксикарбонілетильної групи і 1-етоксикарбонілетильної групи), амінокарбоніл-(C_1-C_6 алкільних) груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, амінокарбонілметильної групи і 1-амінокарбонілетильної групи), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкіл)амінокарбоніл- (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкільних) груп (наприклад, метиламінокарбонілметильної групи, 1-метиламінокарбонілетильної групи і 1-етиламінокарбонілетильної групи), ціаногрупи, і т.д.]; і

моноциклічні або конденсовані гетероарильні групи, які мають щонайменше один гетероатом, вибраний з атома азоту, атома кисню й атома сірки, такі як піридилна група, тієнільна група, оксазолільна група, тіазолільна група, ізоксазолільна група і тому подібні [гетероарильні групи можуть мати, кожна, щонайменше один замісник, вибраний з C₁-C₆ алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, металльної групи, етильної групи, н-пропільної групи, ізопропільної групи, н-бутильної групи, вторбутильної групи, трет-бутильної групи, н-пентильної групи і н-гексильної групи), гідроксильної групи, C₁-C₆ алкоксигруп із нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метоксигрупи, етоксигрупи, н-пропоксигрупи і ізопроксигрупи), C₁-C₆ гідроксіалкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метоксигрупи, етоксигрупи, н-пропоксигрупи і ізопроксигрупи), C₁-C₆ гідроксіалкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метоксигрупи, етоксигрупи, н-пропоксигрупи і ізопроксигрупи), C₁-C₆ галогеналкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, фторметильної групи, дифторметильної групи і трифторметильної групи), карбоксильної групи, солей металів карбоксильної групи, типовими представниками яких є солі лужних металів (наприклад, сіль натрію, сіль калію і сіль літію) або солі лужноземельних металів (наприклад, сіль кальцію, сіль барію і сіль магнію), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкокси)карбонільних груп (наприклад, метоксикарбонільної групи і етоксикарбонільної групи), атомів галогенів (наприклад, бром, хлор, фтор і йод), нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді(C₁-C₆ алкіл)аміногруп із нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом (наприклад, метиламіногрупи, диметиламіногрупи, етиламіногрупи і діетиламіногрупи), (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкіл) карбоніламіногруп (наприклад, ацетиламіногрупи, пропіонаміногрупи і бутираміногрупи), ціаногрупи, формільної групи, (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкіл) карбонільних груп (наприклад, метилкарбонільної групи і етилкарбонільної групи), арилкарбонільних груп (наприклад, бензоїльної групи і нафтоїльної групи), і т.д.]. Як приклад замісника R₁ можуть, крім того, служити:

арильні групи, що мають щонайменше один замісник, вибраний з (арил у вищевказаному значенні) - карбонільних груп (наприклад, бензоїльної групи і нафтоїльної групи), (гетероарил у вищевказаному значенні) - карбонільних груп (наприклад, піридилкарбонільної групи, тієнілкарбонільної групи і фурилкарбонільної групи), і т.д.; і

гетероарильні групи, що мають щонайменше один замісник, вибраний з (гетероарил у вищевказаному значенні) - карбонільних груп (наприклад, піридилкарбонільної групи, тієнілкарбонільної групи і фурилкарбонільної групи), і т.д.

Під електроноакцепторною групою, представленою R₂, загальною формули (1) мається на увазі

група (атомна група), що забирає електрон в іншого атома або атомної групи реагенту за допомогою індуктивного ефекту, або арильна група, заміщена атомною групою, що забирає електрон в іншого атома або атомної групи реагенту за допомогою індуктивного ефекту. Як конкретні приклади електроноакцепторної групи можуть бути згадані C₁-C₆ галогеналкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як дифторметильна група, трифторметильна група і тому подібні; карбоксильна група; солі металів карбоксильної групи, типовими представниками яких є солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію, сіль літію і тому подібні, і солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль барію, сіль магнію і тому подібні; (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкокси)карбонільні групи, такі як метоксикарбонільна група, етоксикарбонільна група і тому подібні; атоми галогенів, такі як бром, хлор, фтор, йод і тому подібні; нітрогрупа; формільна група; (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкіл)карбонільні групи, такі як метилкарбонільна група, етилкарбонільна група і тому подібні; арилкарбонільні групи, такі як бензоїльна група, нафтоїльна група і тому подібні; моноциклічні або конденсовані гетероарилкарбонільні групи, що мають від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, такі як піридилкарбонільна група, тієнілкарбонільна група, фурилкарбонільна група і тому подібні; амінокарбонільна група; моно- або ді(з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкіл)амінокарбонільні групи, такі як метиламінокарбонільна група і диметиламінокарбонільна група і тому подібні; і ціаногрупа.

Тому як конкретні приклади сполуки піразолу, представленої загальною формулою (1), можуть бути згадані 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразол, 3-етоксикарбоніл-5-гідрокси-1-метилпіразол, 3-хлор-5-гідрокси-1-метилпіразол, 5-гідрокси-1-метил-3-нітропіразол, 5-гідрокси-1-метил-3-(2-тіофенкарбоніл)піразол, 5-гідрокси-1-метил-3-(3-піридилкарбоніл)піразол, 3-диметиламінокарбоніл-5-гідрокси-1-метилпіразол, 3-(4-диметиламінокарбоніл)-5-гідрокси-1-метилфенілпіразол, 5-гідрокси-1-н-пропіл-3-трифторметилпіразол, 3-ціано-1-н-гексил-5-гідроксіпіразол, 1-трет-бутил-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 5-гідрокси-1-феніл-3-трифторметилпіразол, 3-ціано-5-гідрокси-1-фенілпіразол, 1-(4-хлорфеніл)-3-етоксикарбоніл-5-гідроксіпіразол, 3-етоксикарбоніл-5-гідрокси-1-(2-метилфеніл)піразол, 3-етоксикарбоніл-5-гідрокси-1-(2-метоксиметилфеніл)піразол, 1-(4-ацетилфеніл)-3-етоксикарбоніл-5-гідроксіпіразол, 3-етоксикарбоніл-5-гідрокси-1-(3-нітрофеніл)піразол, 5-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-3-трифторметилпіразол, 5-гідрокси-3-трифторметил-1-(4-трифторметилфеніл)піразол, 1-(4-етоксикарбонілфеніл)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 1-(4-диметиламінофеніл)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 1-(4-ацетиламінофеніл)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 1-(4-метоксикарбонілметилфеніл)-5-гідрокси-3-

трифторметилпіразол, 1-(4-диметиламінокарбонілметилфеніл)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 1-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 1-(2-нафтил)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 1-(2-бензотіазоліл)-5-гідрокси-3-трифторметилпіразол, 5-гідрокси-1-(2-піридил)-3-трифторметилпіразол, і 5-гідрокси-1-(2-пиримидил)-3-трифторметилпіразол.

Потім описана сполука, представлена загальною формулою (2).

Як приклад замісника R_3 загальної формули (2) можуть служити

C_1 - C_6 алкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група, н-бутильна група, втор-бутильна група, ізобутил, трет-бутильна група, н-пентильна група, 1-метилбутильна група, 2-метилбутильна група, 3-метилбутильна група, 1-етилпропільна група, 1,1-диметилпропільна група, 1,2-диметилпропільна група, неопентильна група, н-гексильна група, 1-метилпентильна група, 2-метилпентильна група, 1-етилбутильна група, 2-етилбутильна група, 1,1-диметилбутильна група, 1,2-диметилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 2,2-диметилбутильна група, 2,3-диметилбутильна група, 3,3-диметилбутильна група, 1,1,2-триметилпропільна група, 1,2,2-триметилпропільна група, 1-етил-1-метилпропільна група, 1-етил-2-метилпропільна група і тому подібні;

C_3 - C_8 циклоалкільні групи, такі як циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група і тому подібні;

C_4 - C_8 циклоалкілалкільні групи, такі як циклопропілметильна група, 1-циклопропілетильна група, 2-циклопропілетильна група, 1-циклопропілпропільна група, 2-циклопропілпропільна група, 3-циклопропілпропільна група, циклобутилметильна група, циклопентилметильна група, циклогексилметильна група і тому подібні;

C_2 - C_6 алкенільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як вінільна група, 1-пропенільна група, ізопропенільна група, 2-пропенільна група, 1-бутенільна група, 1-метил-1-пропенільна група, 2-бутенільна група, 1-метил-2-пропенільна група, 3-бутенільна група, 2-метил-1-пропенільна група, 1,3-бутадієнільна група, 1-пентенільна група, 1-етил-2-пропенільна група, 2-пентенільна група, 1-метил-1-бутенільна група, 3-пентенільна група, 1-метил-2-бутенільна група, 4-пентенільна група, 1-метил-3-бутенільна група, 3-метил-1-бутенільна група, 1,2-диметил-2-пропенільна група, 1,1-диметил-2-пропенільна група, 2-метил-2-бутенільна група, 3-метил-2-бутенільна група, 1,2-диметил-1-пропенільна група, 2-метил-3-бутенільна група, 3-метил-3-бутенільна група, 1,3-пентадієнільна група, 1-вініл-2-пропенільна група, 1-гексенільна група, 1-пропіл-2-пропенільна група, 2-гексенільна група, 1-метил-1-пентенільна група, 1-етил-2-бутенільна група, 3-гексенільна група, 4-гексенільна група, 5-гексенільна група, 1-метил-4-пентенільна група, 1-етил-3-бутенільна група, 1-(ізобутил)вінільна гру-

па, 1-етил-1-метил-2-пропенільна група, 1-етил-2-метил-2-пропенільна група, 1-ізопропіл-2-пропенільна група, 2-метил-2-пентенільна група, 3-метил-3-пентенільна група, 4-метил-3-пентенільна група, 1,3-диметил-2-бутенільна група, 1,1-диметил-2-бутенільна група, 3-метил-4-пентенільна група, 4-метил-4-пентенільна група, 1,2-диметил-3-бутенільна група, 1,3-диметил-3-бутенільна група, 1,1,2-триметил-2-пропенільна група, 1,5-гексадієнільна група, 1-вініл-3-бутенільна група, 2,4-гексадієнільна група і тому подібні; і

C_2 - C_6 алкінільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як етинільна група, 1-пропінільна група, 2-пропінільна група, 1-бутинільна група, 1-метил-2-пропінільна група, 2-бутинільна група, 3-бутинільна група, 1-пентинільна група, 1-етил-2-пропінільна група, 2-пентинільна група, 3-пентинільна група, 1-метил-2-бутинільна група, 4-пентинільна група, 1-метил-3-бутинільна група, 2-метил-3-бутинільна група, 1-гексинільна група, 1-(н-пропіл)-2-пропінільна група, 2-гексинільна група, 1-етил-2-бутинільна група, 3-гексинільна група, 1-метил-2-пентинільна група, 1-метил-3-пентинільна група, 4-метил-1-пентинільна група, 3-метил-1-пентинільна група, 5-гексинільна група, 1-етил-3-бутинільна група, 1-етил-1-метил-2-пропінільна група, 1,1-диметил-2-бутинільна група, 2,2-диметил-3-бутинільна група і тому подібні.

Кожна з вищезгаданих C_1 - C_6 алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_6 циклоалкільних груп, C_4 - C_8 циклоалкілалкільних груп, C_2 - C_6 алкенільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом і C_2 - C_6 алкінільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом може мати щонайменше один замісник, вибраний з

атомів галогенів, таких як бром, хлор, фтор, йод і тому подібних;

C_1 - C_6 алкоксигруп із нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, таких як метоксигрупа, етоксигрупа, н-пропоксигрупа, ізопропоксигрупа, бутоксигрупа, пентилоксигрупа, гексилоксигрупа і тому подібні;

C_1 - C_6 гідроксіалкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, таких як гідроксиметильна група, 1-гідроксіетильна група і тому подібні;

(з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1 - C_6 алкокси)-(з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1 - C_6 алкільних) груп, таких як метоксиметильна група, етоксіетильна група, 1-метоксіетильна група, 1-метоксипропільна група, 1-метоксибутильна група, 1-етоксіетильна група, 1-етоксипропільна група, 1-етоксибутильна група, 1-метокси-2-метилпропільна група і тому подібні;

C_1 - C_6 галогеналкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, таких як фторметильна група, хлорметильна група, бромметильна група, дифторметильна група, дихлорметильна група, дибромметильна група, трифторметильна група, трихлорметильна група, хлор дифторметильна група, бромди фторметильна група, 2-фторетильна група, 1-хлоретильна група, 2-хлоретильна група, 1-брометильна група, 2-

брометильна група, 2,2-дифторетильна група, 1,2-дихлоретильна група, 2,2-дихлоретильна група, 2,2,2-трифторетильна група, 2,2,2-трихлоретильна група, 1,1,2,2-тетрафторетильна група, пентафторетильна група, 2-бром-2-хлоретильна група, 2-хлор-1,1,2,2-тетрафторетильна група, 1-хлор-1,2,2,2-тетрафторетильна група, 1-хлорпропільна група, 2-хлорпропільна група, 3-хлорпропільна група, 1-бромпропільна група, 2-бромпропільна група, 3-бромпропільна група, 2-бром-1-метилетильна група, 3-йодпропільна група, 2,3-дихлорпропільна група, 2,3-дибромпропільна група, 3,3,3-трифторпропільна група, 3,3,3-трихлорпропільна група, 3-бром-3,3-дифторпропільна група, 3,3-дихлор-3-фторпропільна група, 2,2,3,3-тетрафторпропільна група, 1-бром-3,3,3-трифторпропільна група, 2,2,2,3-трифтор-1-трифторметилетильна група, гептафторпропільна група, 1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметилетильна група, 2,3-дихлор-1,1,2,3,3-пентафторпропільна група, 2-хлорбутильна група, 3-хлорбутильна група, 4-хлорбутильна група, 2-хлор-1,1-диметилетильна група, 4-бромбутильна група, 3-бром-2-метилпропільна група, 2-бром-1,1-диметилетильна група, 2,2-дихлор-1,1-диметилетильна група, 2-хлор-1-хлорметил-2-метилетильна група, 4,4,4-трифторбутильна група, 3,3,3-трифтор-1-метилпропільна група, 3,3,3-трифтор-2-метилпропільна група, 2,3,4-трихлорбутильна група, 2,2,2-трихлор-1,1-диметилетильна група, 4-хлор-4,4-дифторбутильна група, 4,4-дихлор-4-фторбутильна група, 4-бром-4,4-дифторбутильна група, 2,4-дибром-4,4-дифторбутильна група, 3,4-дихлор-3,4,4-трифторбутильна група, 3,3-дихлор-4,4,4-трифторбутильна група, 4-бром-3,3,4,4-тетрафторбутильна група, 4-бром-3-хлор-3,4,4-трифторбутильна група, 2,2,3,3,4,4-гексафторбутильна група, 2,2,3,4,4,4-гексафторбутильна група, 2,2,2-трифтор-1-метил-1-трифторметилетильна група, 3,3,3-трифтор-2-трифторметилпропільна група, 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутильна група, 2,3,3,3-тетрафтор-2-трифторметилпропільна група, 1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутильна група, наофторбутильна група, 4-хлор-1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутильна група, 5-фторпентильна група, 5-хлорпентильна група, 5,5-дифторпентильна група, 5,5-дихлорпентильна група, 5,5,5-трифторпентильна група, 6,6,6-трифторгексильна група, 5,5,5,6,6,6-гексафторгексильна група і тому подібні;

карбоксильної групи;

солей металів карбоксильної групи, типовими представниками яких є солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію, сіль літію і тому подібні, або солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль барію, сіль магнію і тому подібні;

(з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1 - C_6 алкокси)карбонільних груп, таких як метоксикарбонільна група, етоксикарбонільна група, н-пропоксикарбонільна група, ізопропоксикарбонільна група, трет-бутоксикарбонільна група і тому подібні;

(з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1 - C_6 алкіл)карбонільних груп, та-

ких як метилкарбонільна група, етилкарбонільна група, н-пропілкарбонільна група, ізопропілкарбонільна група, трет-бутилкарбонільна група і тому подібні;

моноциклічних або конденсованих арильних груп, що можуть мати замісник, таких як фенільна група, нафтильна група і тому подібні;

моноциклічних або конденсованих гетероарильних груп, що можуть мати замісник, що мають від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, типовими представниками яких є піридилна група, тієнільна група, оксазолільна група, тiazолільна група, ізоксазолільна група, і т.д.;

арилкарбонільних груп, таких як бензоїльна група, нафтоїльна група і тому подібні;

моноциклічних або конденсованих гетероарилкарбонільних груп, що мають від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, таких як піридилкарбонільна група, тієнілкарбонільна група, фурилкарбонільна група і тому подібні;

і так далі.

Л загальної формули (2) являє собою відхідну групу, і може являти собою будь-який атом або атомну групу, якщо тільки він виконує роль відхідної групи у даній реакції. Якості її конкретні приклади можуть бути згадані

атоми галогенів, таких як хлор, бром, йод і тому подібні;

алкілсульфонілоксигрупи, такі як метансульфонілоксигрупа,

етансульфонілоксигрупа і тому подібні;

галогеналкілсульфонілоксигрупи, такі як дифторметансульфонілоксигрупа, трифторметансульфонілоксигрупа і тому подібні; і

бензолсульфонілоксигрупи, що можуть мати як замісник атом галогену або алкільну групу, такі як бензолсульфонілоксигрупа, 4-хлорбензолсульфонілоксигрупа, 4-метилбензолсульфонілоксигрупа і тому подібні.

Тому як конкретні приклади сполуки, представлені загальною формулою (2), можуть бути згадані метилхлорид, метилбромід, метилйодид, диметилсульфат, етилбромід, етилйодид, діетилсульфат, н-пропілйодид, ізопропілбромід, н-бутилбромід, втор-бутилйодид, ізобутилйодид, трет-бутилйодид, 1-метилбутилбромід, 2-метилбутилйодид, 1-етилпропілбромід, 1,1-диметилпропілбромід, н-гексилйодид, 1-метилпентилйодид, 2-етилбутилйодид, 1,1-диметилбутилйодид, 1,2-диметилбутилйодид, 1,3-диметилбутилйодид, 3,3-диметилбутилйодид, 1,1,2-триметилпропілйодид, циклопропілметилйодид, 2-циклопропілпропілйодид, циклопентилметилбромід, циклопропілбромід, циклопентилбромід, циклогексилбромід, вінілбромід, ізопропенілбромід, 1-метил-1-пропенілбромід, 1-метил-3-бутенілбромід, 1-гексенілйодид, 1-етил-3-бутенілбромід, 1,1,2-триметил-2-пропенілбромід, етинілбромід, пропаргилбромід, 4-пентинілйодид, 2-гексинілйодид, 1-етил-2-бутенілбромід, 2-брометанол, 4-бром-н-бутанол, 1-бром-2-бутанол, хлорфторметан, хлордифторметан, 2,2,2-трифторброметан, 1,1,2,2-тетрафторброметан, 3,3,3-трифторпропілйодид, 3,3,3-

трифторпропілбромід, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-
нонафторбутилбромід, 5,5,6,6,6-
пентафторгексилбромід, метоксиметилбромід,
етоксиметилбромід, ізопропоксиметилйодид, хло-
роцтова кислота, бромцтова кислота, етилбро-
мацетат, н-пропілбромацетат, ізобутилбромаце-
тат, бромацетон, йодацетон, α -хлорацетофенон,
бензилбромід, 2-бромметилнафталін, 2-
хлорметилпіридин, 2-бромметилфуран, п-
толуолсульфонілметилпіран і 2-бромметилтіофен.

Потім описаний спосіб виробництва сполуки 5-
алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представленої
загальною формулою (3), що включає реакцію
сполуки піразолу, представленої загальною фор-
мулою (1), зі сполукою, представленою загальною
формулою (2).

Формальдегід, використовуваний у реакції,
може бути в будь-якій формі. Однак для простого
процесу переважно використовувати 35-50%-ний
водний розчин формальдегіду, типовим представ-
ником якого є 35%-ний формалін (який вільно дос-
тупний як комерційний продукт), або використовув-
вати параформальдегід (що являє собою полімер
формальдегіду, при гідролізі утворюючий форма-
льдегід у реакційній системі; тому його можна ви-
користовувати як еквівалент формальдегіду).

Використовувана кількість формальдегіду мо-
же являти собою кількість, яка щонайменше дорів-
нює еквіваленту сполуки піразолу, представленої
загальною формулою (1). Однак звичайно вона
може складати від 1,0 до 5,0 еквівалентів, перева-
жно від 1,0 до 3,0 еквівалентів стосовно 1моля
сполуки піразолу, представленої загальною фор-
мулою (1).

Використовувана кількість сполуки, представ-
леної загальною формулою (2), може являти со-
бою кількість, яка щонайменше дорівнює еквіва-
ленту сполуки піразолу, представленої загальною
формулою (1). Однак звичайно вона може склада-
ти від 1,0 до 10,0 еквівалентів, переважно від 1,0
до 3,0 еквівалентів стосовно 1моля сполуки піра-
золу, представленої загальною формулою (1).

Як основа, застосовувана в даному винаході,
можуть бути згадані неорганічні основи, типовими
представниками яких є гідриди лужних металів
(наприклад, гідрид натрію, гідрид калію і гідрид
літію), лужні метали (наприклад, металевий натрій,
металевий калій і металевий літій), гідроксиди лу-
жних металів (наприклад, гідроксид натрію, гідрок-
сид калію і гідроксид літію), гідроксиди лужнозе-
мельних металів (наприклад, гідроксид барію,
гідроксид магнію і гідроксид кальцію), карбонати
лужних металів (наприклад, карбонат натрію, кар-
бонат калію, гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат
калію), оксиди лужноземельних металів (напри-
клад, оксид барію, оксид магнію й оксид кальцію) і
т.д.; і органічні основи, типовими представниками
яких є алкоксиди металів (наприклад, метоксид
натрію, етоксид натрію, метоксид калію, етоксид
калію і трет-бутоксид калію), і алкілметал, такий як
н-бутиллітій і т.д. Однак переважним є гідроксид
лужного металу або карбонат лужного металу, і
особливо переважним є гідроксид натрію, гідрок-
сид калію або карбонат калію.

Використовувана кількість основи може бути
будь-якою кількістю, якщо тільки вона уможливіє

задовільне протікання даної реакції. Однак кіль-
кість складає, наприклад, від 1,0 до 20молів, пере-
важно від 3,0 до 10молів на 1моль сполуки піразо-
лу (вихідна сполука), представленої загальною
формулою (1).

Розчинник, який використовується у даній ре-
акції, може являти собою будь-який розчинник, як-
що тільки він не заважає реакції. Можуть бути зга-
дані, наприклад, вода; спирти, такі як метанол,
етанол і тому подібні; ароматичні вуглеводні, такі
як толуол, ксилол, хлорбензол і тому подібні; гало-
геновані аліфатичні вуглеводні, такі як дихлорме-
тан, хлороформ і тому подібні; апротонні полярні
розчинники, такі як диметилформамід (ДМФА),
диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетраметил-
сечовина, гексаметилфосфортриамід (ГМФА),
пропіленкарбонат і тому подібні; ефірні розчинни-
ки, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діок-
сан і тому подібні; і аліфатичні вуглеводні, такі як
пентан, н-гексан і тому подібні. Вода, спирт або
апротонний полярний розчинник переважні з по-
гляду розчинності основи і реактивності, і вода або
диметилформамід (ДМФА) особливо переважні.
Розчинники можна застосовувати окремо або у
вигляді змішаного розчинника з будь-яким співвід-
ношенням компонентів.

Використовувана кількість розчинника може
бути будь-якою кількістю, якщо тільки вона умож-
ливіє задовільне перемішування реакційної сис-
теми. Однак вона звичайно складає від 0,05 до 10
літрів, переважно від 0,5 до 2 літрів на 1моль спо-
луки піразолу (вихідна сполука), представленої
загальною формулою (1).

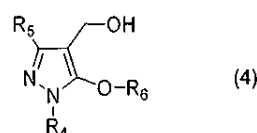
Температура реакції може складати, напри-
клад, від 0°C до температури кипіння використову-
ваного розчинника. Однак переважно реакцію про-
водять при 20-50°C, а перемішування при
кімнатній температурі особливо переважно, оскі-
льки воно є простим і дає гарний вихід.

Що стосується часу реакції, конкретні обме-
ження відсутні. Однак звичайна реакція завершу-
ється за 1-24 години.

У даній реакції сполуку 5-алкокси-4-
гідроксиметилпіразолу, представлену загальною
формулою (3), можна одержувати з гарним вихо-
дом при простому процесі і м'яких умовах. Отри-
мана сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу,
представлена загальною формулою (3), застосов-
на як проміжний продукт для виробництва медич-
ного, сільськогосподарського хімічного продукту, і
т.д.

Потім описана дана сполука з [14] до [21].

Сполука даного винаходу представлена за-
гальною формулою (4)



[де R₄ являє собою C₁-C₆ алкільну групу, ари-
льну групу, яка може мати замісник, або гетероа-
рильну групу, яка може мати замісник, R₅ являє
собою C₁-C₆ галогеналкільну групу, ціаногрупу або
(C₁-C₆ алкокси)карбонільну групу, а R₆ являє со-

бою C_1-C_6 алкільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або $(C_1-C_6 \text{ алкокси})$ карбонільною групою, C_3-C_8 циклоалкільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або $(C_1-C_6 \text{ алкокси})$ карбонільною групою, C_1-C_6 алкенільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або $(C_1-C_6 \text{ алкокси})$ карбонільною групою, або C_2-C_6 алкінільну групу, що є незаміщеною або заміщеною галогеном, фенільною групою, ціаногрупою або $(C_1-C_6 \text{ алкокси})$ карбонільною групою].

Як приклад замісника R_4 загальні формули (4) можуть служити:

C_1-C_6 алкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як метильна група, етильна група, n -пропільна група, ізопропільна група і тому подібні;

арильні групи, які можуть мати замісник, що має те ж значення, що і замісник R_1 ; і

гетероарильні групи, які можуть мати замісник, що має те ж значення, що і замісник R_1 .

R_5 загальної формули (4), зокрема, включає:

C_1-C_6 галогеналкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, типовими представниками яких є C_1-C_6 фторалкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як дифторметильна група, трифторметильна група, 1,2-дифторетильна група, 2,2-дифторетильна група, 2,2,2-трифторетильна група, 1,1,2,2-тетрафторетильна група, пентафторетильна група, 3,3,3-трифторпропільна група, 2,2,3,3-тетрафторпропільна група, 1,1,3,3,3-пентафторпропільна група, 2,2,2-трифтор-1-трифторметилетильна група, гептафторпропільна група і тому подібні;

ціаногрупу; і

(з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C_1-C_6 алкокси)карбонільні групи, такі як метоксикарбонільна група, етоксикарбонільна група, n -пропоксикарбонільна група, ізопропоксикарбонільна група, n -бутоксикарбонільна група, 2-бутоксикарбонільна група, ізобутоксикарбонільна група, n -пентилоксикарбонільна група, неопентилоксикарбонільна група, n -гексилоксикарбонільна група, 2-метилпентилоксикарбонільна група, 2-етилбутоксикарбонільна група і тому подібні.

Як приклад замісника R_6 можуть служити:

C_1-C_6 алкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як метильна група, етильна група, n -пропільна група, ізопропільна група, n -бутильна група, втор-бутильна група, ізобутильна група, трет-бутильна група, n -пентильна група, 1-метилбутильна група, 2-метилбутильна група, 3-метилбутильна група, 1-етилпропільна група, 1,1-диметилпропільна група, 1,2-диметилпропільна група, неопентильна група, n -гексильна група, 1-метилпентильна група, 2-метилпентильна група, 1-етилбутильна група, 2-етилбутильна група, 1,1-диметилбутильна група, 1,2-диметилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 2,2-диметилбутильна група, 2,3-диметилбутильна група, 3,3-диметилбутильна група, 1,1,2-триметилпропільна група, 1,2,2-триметилпропільна група, 1-етил-1-

метилпропільна група, 1-етил-2-метилпропільна група і тому подібні;

C_3-C_8 циклоалкільні групи, такі як циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група і тому подібні;

C_2-C_6 алкенільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як вінільна група, 1-пропенільна група, ізопропенільна група, 2-пропенільна група, 1-бутенільна група, 1-метил-1-пропенільна група, 2-бутенільна група, 1-метил-2-пропенільна група, 3-бутенільна група, 2-метил-1-пропенільна група, 1,3-бутадієнільна група, 1-пентенільна група, 1-етил-2-пропенільна група, 2-пентенільна група, 1-метил-1-бутенільна група, 3-пентенільна група, 1-метил-2-бутенільна група, 4-пентенільна група, 1-метил-3-бутенільна група, 3-метил-1-бутенільна група, 1,2-диметил-2-пропенільна група, 1,1-диметил-2-пропенільна група, 2-метил-2-бутенільна група, 3-метил-2-бутенільна група, 1,2-диметил-1-пропенільна група, 2-метил-3-бутенільна група, 3-метил-3-бутенільна група, 1,3-пентадієнільна група, 1-вініл-2-пропенільна група, 1-гексенільна група, 1-пропіл-2-пропенільна група, 2-гексенільна група, 1-метил-1-пентенільна група, 1-етил-2-бутенільна група, 3-гексенільна група, 4-гексенільна група, 5-гексенільна група, 1-метил-4-пентенільна група, 1-етил-3-бутенільна група, 1-(ізобутил)вінільна група, 1-етил-1-метил-2-пропенільна група, 1-етил-2-метил-2-пропенільна група, 1-ізопропіл-2-пропенільна група, 2-метил-2-пентенільна група, 3-метил-3-пентенільна група, 4-метил-3-пентенільна група, 1,3-диметил-2-бутенільна група, 1,1-диметил-2-бутенільна група, 3-метил-4-пентенільна група, 4-метил-4-пентенільна група, 1,2-диметил-3-бутенільна група, 1,3-диметил-3-бутенільна група, 1,1,2-триметил-2-пропенільна група, 1,5-гексадієнільна група, 1-вініл-3-бутенільна група, 2,4-гексадієнільна група і тому подібні; і

C_2-C_6 алкінільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, такі як етинільна група, 1-пропінільна група, 2-пропінільна група, 1-бутинільна група, 1-метил-2-пропінільна група, 2-бутинільна група, 3-бутинільна група, 1-пентинільна група, 1-етил-2-пропінільна група, 2-пентинільна група, 3-пентинільна група, 1-метил-2-бутинільна група, 4-пентинільна група, 1-метил-3-бутинільна група, 2-метил-3-бутинільна група, 1-гексинільна група, 1-(n -пропіл)-2-пропінільна група, 2-гексинільна група, 1-етил-2-бутинільна група, 3-гексинільна група, 1-метил-2-пентинільна група, 1-метил-3-пентинільна група, 4-метил-1-пентинільна група, 3-метил-1-пентинільна група, 5-гексинільна група, 1-етил-3-бутинільна група, 1-етил-1-метил-2-пропінільна група, 1,1-диметил-2-бутинільна група, 2,2-диметил-3-бутинільна група і тому подібні.

Кожна з C_1-C_6 алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, C_3-C_8 циклоалкільних груп, C_2-C_6 алкенільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом і C_2-C_6 алкінільних груп з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, представлених R_6 , може мати щонайменше один замісник, вибраний з атомів галогенів (наприклад,

броду, хлору, фтору і йоду), фенільної групи, ціаногрупи і (з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом C₁-C₆ алкокси)карбонільних груп (наприклад, метоксикарбонільної групи, етоксикарбонільної групи, н-пропоксикарбонільної групи, ізопропоксикарбонільної групи, н-бутоксикарбонільної групи, 2-бутоксикарбонільної групи, ізобутоксикарбонільної групи, н-пентилоксикарбонільної групи, неопентилоксикарбонільної групи, н-гексилоксикарбонільної групи, 2-метилпентилоксикарбонільної групи і 2-етилбутоксикарбонільної групи).

Типові приклади сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу, представленої загальною формулою (4), даного винаходу показані в таблиці 1 і таблиці 2. Однак сполука 5-алкокси-4-

гідроксиметилпіразолу, представлена загальною формулою (4), даного винаходу не обмежена даними прикладами. На номер кожної сполуки даються посилання в наступному описі.

У даному випадку, скорочення, використані в таблиці 1 і таблиці 2, мають наступні значення.

Me: метильна група

Et: етильна група

n-Pr: н-пропільна група

iPr: ізопропільна група

s-Bu: втор-бутильна група

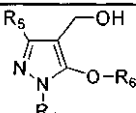
n-Pen: н-пентильна група

c-Pen: циклопентильна група

n-Hex: н-гексильна група

Ph: фенільна група

Таблиця 1

<div style="text-align: center;">  (4) </div>			
№ сполуки	R ₄	R ₅	R ₆
1	Me	CH ₂ F	Me
2	Me	CH ₂ F	Et
3	Me	CH ₂ F	i-Pr
4	Me	CHF ₂	s-Bu
5	Me	CHF ₂	c-Pen
6	Me	CHF ₂	n-Hex
7	Me	CF ₃	Me
8	Me	CF ₃	Et
9	Me	CF ₃	i-Pr
10	Me	CF ₃	s-Bu
11	Me	CF ₃	c-Pen
12	Me	CF ₃	n-Hex
13	Me	CF ₃	CH ₂ Ph
14	Me	CF ₃	CH ₂ CN
15	Me	CF ₃	CH ₂ COOEt
16	Me	CF ₃	CHF ₂
17	Me	CF ₃	CH = CH ₂
18	Me	CF ₃	CH = CHCH ₂ CF ₃
19	Me	CF ₃	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂
20	Me	CF ₃	CH ₂ C≡CH

Таблиця 2

№ сполуки	R ₄	R ₅	R ₆
21	Me	CF ₃	CH ₂ C≡CCH ₂ CF ₃
22	Me	CHFCF ₃	s-Bu
23	Me	CF ₂ CF ₃	c-Pen
24	Me	CHFCH ₂ CF ₃	n-Hex
25	Me	CH(CF ₃) ₂	s-Bu
26	Me	CN	CHF ₂
27	Me	COOMe	CHF ₂
28	Me	COOEt	CHF ₂
29	Me	COO(i-Pr)	CH ₂ CN
30	Me	COO(s-Bu)	CH ₂ COO(s-Bu)
31	Me	COOCH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	CHF ₂
32	Me	COO(s-Bu)	CH ₂ Ph
33	Me	COOCH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph
34	Et	CH ₂ F	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂
35	Et	CHF ₂	CH ₂ C≡CH
36	Et	CF ₃	CH ₂ C≡CCH ₂ CF ₃
37	Et	CHFCF ₃	Et
38	Et	CF ₂ CF ₃	Et
39	n-Pr	CHFCH ₂ CF ₃	n-Pr
40	n-Pr	CH(CF ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CHClCH ₃
41	n-Pr	CN	CH(CH ₃)CH ₂ CF ₃
42	n-Pr	COOMe	CH=CH ₂
43	i-Pr	COOEt	CH ₂ CO ₂ Et
44	i-Pr	COO(i-Pr)	CH ₂ CO ₂ (i-Pr)
45	i-Pr	COO(s-Bu)	CH ₂ C≡CH
46	i-Pr	CO ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C≡CCH ₂ CF ₃
47	Ph	CHF ₂	CH ₂ Ph
48	Ph	CF ₃	CHF ₂
49	Ph	CHFCF ₃	CH=CH ₂
50	Ph	CF ₂ CF ₃	CH ₂ C≡CH

Приклади

Далі спосіб виробництва даної сполуки конкретно описаний за допомогою прикладів. Однак даний винахід не обмежений даними прикладами.

(Довідковий приклад 1)

Синтез 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу

92,1г (0,5моль) етил-4,4,4-трифторацетоацетату розчинили в 60,1г (1,0моль) оцтової кислоти. Розчин охолодили до 10°C або нижче при перемішуванні. До нього по краплях додали, за 1 годину, 65,8г (0,5моль) 35%-ного водного розчину метил гідразину. Після краплинного додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім при 80°C протягом 5 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції суміш охолодили до кімнатної температури. До неї додали 150мл толуолу, 600мл води і 48г (1,2моль) гідроксиду натрію. Після розділення фаз до водної фази додали 154г (1,5моль) 35%-ний соляної кислоти. Отримані кристали зібрали за допомогою фільтрації, промили 50мл води двічі і висушили в

сушарці з обігрівом гарячим повітрям, отримавши 71,8г (вихід 86,5%) названої сполуки у вигляді світло-жовтих кристалів.

PX-МС (EY): m/z=166 (M⁺)

Температура плавлення: 179-180°C

(Довідковий приклад 2)

Синтез 5-гідрокси-1-феніл-3-трифторметилпіразолу

18,4г (0,1моль) етил-4,4,4-трифторацетоацетату розчинили в 12,0г (0,2моль) оцтової кислоти. Розчин охолодили до 10°C або нижче при перемішуванні. До нього по краплях додали, за 0,5 години, 11,8г (0,11моль) фенілгідразину. Після краплинного додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім при 80°C протягом 5 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції суміш охолодили до кімнатної температури. До неї додали 100мл води. Отримані кристали зібрали за допомогою фільтрації, промили 50мл води двічі і висушили в сушарці з обігрівом гарячим повітрям, отримавши 22,3г

(вихід 98,0%) названої сполуки у вигляді світло-жовтих кристалів.

PX-МС (ЕУ): $m/z=228$ (M^+)

Температура плавлення: 190-192°C

(Довідковий приклад 3)

Синтез 3-етоксикарбоніл-5-гідрокси-1-метилпіразолу

50,0г (0,24моль) солі діетилоксалоацетату на трію суспендували в 500мл етанолу. Туди ж додали 25мл оцтової кислоти. Туди по краплях додали при кімнатній температурі за 0,5 години при перемішуванні 15г (0,33моль) 97%-ного метилгідрозину. Після краплинного додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім при температурі кипіння протягом 5 годин. Після охолодження етанол відганяли при зниженому тиску. До залишку додали 200мл етилацетату і 100мл води. Після розділення фаз водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два етилацетатних шари об'єднали і промили 50мл води і 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий шар етилацетату висушили над безводним сульфатом натрію і піддали вакуумній перегонці, щоб видалити розчинник. До отриманих кристалів додали 100мл води. Кристали зібрали за допомогою фільтрації, промили 10мл води і висушили в сушарці з обігрівом гарячим повітрям, отримавши 29,2г (вихід 71,8%) названої сполуки у вигляді світло-жовтих кристалів.

PX-МС (ЕУ): $m/z=170$ (M^+), 125 (основний)

Температура плавлення: 151°C

(Довідковий приклад 4)

Синтез 3-ціано-5-гідрокси-1-фенілпіразолу

120мл води і 15мл 35%-ний соляної кислоти додали до 5,6г (0,06моль) аніліну, щоб одержати розчин. Розчин охолодили льодом до 0-5°C. До нього по краплях додали, при перемішуванні, 24мл води, у якій розчинили 4,2г (0,06моль) нітриту натрію, після чого проводили перемішування протягом 1 години. Потім цей водний розчин солі діазонію по краплях додавали до 120мл розчину піридину, що містить 10,2г (0,06моль) діетил- α -ціаносукцинату, при перемішуванні при охолодженні льодом. Після краплинного додавання суміш перемішували протягом 1 години при охолодженні льодом і потім протягом 1 години при кімнатній температурі, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 240мл 2%-ного водного розчину гідроксиду натрію, потім йшло перемішування протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш по краплях додали до 240мл 35%-ний соляної кислоти при охолодженні льодом. Отримані кристали зібрали за допомогою фільтрації, промили 10мл води, і висушили в сушарці з обігрівом гарячим повітрям, отримавши 8,4г неочищених червонувато-коричневих кристалів названої сполуки. Неочищені кристали перекристалізували з діетилового ефір-петролейного ефіру і висушили в сушарці з обігрівом гарячим повітрям, отримавши 5,7г (вихід 51,3%) названої сполуки у вигляді світло-жовтих кристалів.

PX-МС (ЕУ): $m/z=185$ (M^+), 125 (основний)

Температура плавлення: 190°C

Приклад 1

Синтез 5-дифторметокси-4-гідроксиметил-1-метил-3-трифторметилпіразолу

16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-

трифторметилпіразолу, синтезованого, у довідковому прикладі 1, розчинили в 35,0г (0,15моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію. До розчину, що перемішується при кімнатній температурі, по краплях додали 9,7г (0,12моль) 37%-ного розчину формаліну, потім йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Після цього додали 70,0г (0,3моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію і 100мл ацетонітрилу. Туди ж вдули 17,3г (0,20моль) хлордифторметану при кімнатній температурі за 2 години, після чого йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз, концентрували при зниженому тиску, одержуючи 26,5г (чистота 82,0%, вихід 88,2%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши названу сполуку у вигляді безбарвного прозорого розчину.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, DMCO-d_6): δ 7,23 (т, $J=72\text{Гц}$, 1H), 5,29 (т, $J=5,1\text{Гц}$, 1H), 4,36 (д, $J=5,1\text{Гц}$, 2H), 3,77 (с, 3H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z=246$ (M^+), 177 (основний)

Температура кипіння: 103-105°C/0,53кПа

Приклад 2

Синтез 4-гідроксиметил-5-метокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 42,6г (0,30моль) метилйодиду, після чого йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 24,9г (чистота 67,5%, вихід 79,0%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши названу сполуку у вигляді світло-жовтого прозорого розчину.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl_3): δ 4,60 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,02 (ушир., 1H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) $m/z=210$ (M^+), 193 (основний)

Температура кипіння: 80-82°C/26,7Па

Приклад 3

Синтез 4-гідроксиметил-5-метокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 25,2г (0,20моль) диметилсульфату, потім йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 23,5г (чистота 75,4%, вихід 84,3%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши ідентичні приведенням у прикладі 2.

Приклад 4

Синтез 5-етокси-4-гідроксиметил-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого, у довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 21,8г (0,20моль) брометану. Реакційну суміш нагріли до 60°C і перемішували протягом 8 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 22,5г (чистота 82,7%, вихід 83,0%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши названу сполуку у вигляді безбарвного прозорого розчину.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 4,57 (с, 2H), 4,36 (кв, J=7,2Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,73 (ушир., 1H), 1,43 (т, J=7,2Гц, 3H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z =224 (M^+), 177 (основний)

Температура кипіння: 95-97°C/26,7Па

Приклад 5

Синтез 4-гідроксиметил-5-ізопропілокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, син-

тезованого в довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 36,9г (0,30моль) ізопропілброміду. Реакційну суміш нагріли до 60°C і перемішували протягом 12 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 21,7г (чистота 59,4%, вихід 53,5%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши названу сполуку у вигляді світло-жовтого прозорого розчину.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 4,7-4,6 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,85 (ушир., 1H), 1,38 (д, J=6,3Гц, 6H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z =231 (M^+), 178 (основний)

Температура кипіння: 106-107°C/106,7Па

Приклад 6

Синтез 5-циклопентилокси-4-гідроксиметил-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 44,7г (0,30моль) циклопентилброміду. Реакційну суміш нагріли до 60°C, після чого йшло перемішування протягом 12 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 41,9г (чистота 42,2%, вихід 67,0%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши названу сполуку у вигляді світло-жовтого прозорого розчину.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 5,0-5,1 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,19 (с, 1H), 1,9-1,6 (м, 8H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z =264 (M^+), 178 (основний)

Температура кипіння: 105-107°C/26,7Па

Приклад 7

Синтез 5-бензилокси-4-гідроксиметил-1-метил-3-трифторметилпіразолу

16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 1, розчинили в 35,0г (0,15моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію. До розчину, що перемішується при кімнатній температурі, по краплях додали 9,7г (0,12моль) 37%-ного розчину формаліну, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 70,0г (0,3моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію і 100мл ацетонітрилу. Туди ж по краплях додали 20,5г (0,12моль) бензилброміда при кімнатній температурі за 1 годину, після чого йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз, концентрували при зниженому тиску, одержуючи 26,1г (чистота 80,0%, вихід 73,1%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин очистили за допомогою колонкової хроматографії із силікагелем (н-гексан:етилацетат=5:1), отримавши названу сполуку у вигляді світло-жовтого прозорого розчину.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,4-7,3 (м, 5H), 5,28 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,7Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,74 (т, J=5,7Гц, 1H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z=286 (M⁺), 91 (основний)

Приклад 8

Синтез 5-етоксикарбонілметилокси-4-гідроксиметил-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 93,4г (0,20моль) етилбромацетату, після чого йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 44,7г (чистота 63,0%, вихід 81,9%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши світло-жовтий прозорий розчин. До розчину додали н-гексан. Отримані білі кристали зібрали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням, отримавши названу сполуку у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 5,18 (т, J=4,5Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,19 (кв, J=7,2Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,2Гц, 3H) м. ч.

Температура кипіння: 142°C/33,3Па

Температура плавлення: 57-59°C

Приклад 9

Синтез 5-пропаргілокси-4-гідроксиметил-1-метил-3-трифторметилпіразолу

У 100мл ДМФА суспендували 16,6г (0,10моль) 5-гідрокси-1-метил-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 1, і 20,9г (0,15моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 4,5г (0,15моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 41,8г (0,30моль) карбонату калію. Туди ж по краплях додали 23,8г (0,20моль) пропаргілброміду. Реакційну суміш нагріли до 60°C і перемішували протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції за допомогою 50мл етилацетату. Два органічних шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 31,2г (чистота 36,9%, вихід 49,2%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин піддали вакуумній перегонці, отримавши названу сполуку у вигляді світло-жовтого прозорого розчину.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 4,95 (д, J=2,4Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,63 (т, J=2,4Гц, 1H), 1,78 (с, 1H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z=234 (M⁺), 203 (основний)

Температура кипіння: 99-101°C/133,3Па

Приклад 10

Синтез 5-диформетокси-4-гідроксиметил-1-феніл-3-трифторметилпіразолу

22,8г (0,10моль) 5-гідрокси-1-феніл-3-трифторметилпіразолу, синтезованого в довідковому прикладі 2, розчинили в 35,0г (0,15моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію. До розчину, що перемішується при кімнатній температурі, по краплях додали 9,7г (0,12моль) 37%-ного розчину формаліну, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 70,0г (0,3моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію і 100мл ацетонітрилу. Туди ж вдули 17,3г (0,20моль) хлордиформетану при кімнатній температурі за 2 години, після чого йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз, концентрували при зниженому тиску, одержуючи 28,0г (чистота 93,6%, вихід 84,9%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин очистили за допомогою колонкової хроматографії із силікагелем (н-гексан:етилацетат=5:1), отримавши названу сполуку у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,6-7,4 (м, 5H), 6,67 (т, J=7,2Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,7Гц, 2H), 1,91 (т, J=5,7Гц, 1H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z=308 (M⁺), 77 (основний)

Температура плавлення: 57-59°C

Приклад 11

Синтез 3-етоксикарбоніл-5-диформетокси-4-гідроксиметил-1-метилпіразолу

У 50мл ДМФА суспендували 8,5г (0,05моль) 3-етоксикарбоніл-5-гідрокси-1-метилпіразолу, синте-

зованого в довідковому прикладі 3, і 10,5г (0,08моль) карбонату калію. У цю суспензію, що перемішується при кімнатній температурі, помістили 2,3г (0,08моль) параформальдегіду, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 20,9г (0,15моль) карбонату калію. Туди ж вдули 8,6г (0,10моль) хлордифторметану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції додали 200мл етилацетату і 200мл води. Відділили органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз. Водний шар піддали реекстракції 50мл етилацетату тричі. Органічні шари об'єднали і промили 50мл води, 30мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію в зазначеному порядку. Отриманий органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 24,3г (чистота 42,2%, вихід 82,0%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин очистили за допомогою колонкової хроматографії із силікагелем (н-гексан:етилацетат=1:1), отримавши названу сполуку у вигляді білих кристалів.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,61 (кв, J=7,7Гц, 1H), 4,62 (д, J=6,9Гц, 2H), 4,46 (т, J=7,2Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (т, J=6,9Гц, 1H), 1,43 (т, J=7,2Гц, 3H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z=250 (M^+), 153 (основний)

Температура плавлення: 90-91°C

Приклад 12

Синтез 3-ціано-5-дифторметокси-4-гідроксиметил-1-фенілпіразолу
18,5г (0,10моль) 3-ціано-5-гідрокси-1-фенілпіразолу, синтезованого в довідковому прик-

ладі 4, розчинили в 35,0г (0,15моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію. До розчину, що перемішується при кімнатній температурі, по краплях додали 9,7г (0,12моль) 37%-ного розчину формаліну, після чого йшло перемішування при тій же температурі протягом 1 години. Потім додали 70,0г (0,3моль) 24%-ного водного розчину гідроксиду калію і 100мл ацетонітрилу. Туди ж вдули 17,3г (0,20моль) хлордифторметану при кімнатній температурі за 2 години, після чого йшло перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, щоб викликати реакцію. Після реакції органічний шар, що з'явився в результаті розділення фаз, концентрували при зниженому тиску, одержуючи 24,6г (чистота 70,6%, вихід 65,5%) неочищеного розчину названої сполуки. Неочищений розчин очистили за допомогою колонкової хроматографії із силікагелем (н-гексан:етилацетат=3:1), отримавши названу сполуку у вигляді білих кристалів.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,6-7,4 (м, 5H), 4,72 (д, J=5,1Гц, 2H), 2,10 (т, J=5,1Гц, 1H) м. ч.

ГХ-МС (ЕУ) m/z=265 (M^+), 77 (основний)

Температура плавлення: 71-72°C

Даний винахід пропонує новий спосіб промислового одержання сполуки 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу. Відповідно до даного способу сполука 5-алкокси-4-гідроксиметилпіразолу утворюється зі сполуки піразолу, представленої загальною формулою (1), без застосування спеціального реактора, або дорогого каталізатора, або перехідного металу, за одну стадію при простому виробничому процесі в м'яких умовах з гарним виходом. Більш того, даний спосіб не утворює шкідливих відходів від каталізатора або перехідного металу і має значне промислове значення.